

REVISTA BRASILEIRA DE
REUMATOLOGIAwww.reumatologia.com.br

Artigo original

Frequência elevada de hiperparatireoidismo
assintomático em pacientes com fibromialgia:
associação ao acaso ou erro diagnóstico?

Juliana Maria de Freitas Trindade Costa^{a,*}, Aline Ranzolin^b,
Cláudio Antônio da Costa Neto^c, Claudia Diniz Lopes Marques^b
e Angela Luzia Branco Pinto Duarte^b

^a Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Departamento de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 30 de outubro de 2015

Aceito em 31 de janeiro de 2016

On-line em 22 de março de 2016

Palavras-chave:

Fibromialgia

Hiperparatireoidismo

Dor musculoesquelética

Hipercalcemia

R E S U M O

A fibromialgia (FM) e o hiperparatireoidismo podem apresentar sintomas semelhantes (dores osteomusculares, distúrbios cognitivos, insônia, depressão e ansiedade) e causar confusão diagnóstica.

Objetivos: Determinar a frequência de hiperparatireoidismo assintomático em uma amostra de pacientes com FM e avaliar a associação das alterações laboratoriais com a sintomatologia.

Metodologia: Estudo transversal com 100 mulheres portadoras de FM e 57 mulheres saudáveis (grupo de comparação). Foram pesquisados os níveis de paratormônio (PTH), cálcio e albumina, além da pesquisa de sintomas no grupo com FM.

Resultados: No grupo com FM, os valores médios de cálcio sérico ($9,6 \pm 0,98$ mg/dL) e de PTH ($57,06 \pm 68,98$ pg/mL) foram considerados normais, embora os níveis de PTH tivessem sido significativamente maiores do que no grupo de comparação ($37,12 \pm 19,02$ pg/mL; $p = 0,001$). O hiperparatireoidismo hipercalcêmico foi diagnosticado em 6% das pacientes com FM e 17% delas apresentaram apenas PTH elevado, o que caracterizou o hiperparatireoidismo normocalcêmico, frequências maiores do que esperada para a faixa etária. Não houve associação significativa entre hiperparatireoidismo e sintomas da FM, com exceção da epigastralgia, que foi mais frequente no grupo de pacientes com as duas doenças concomitantes ($p = 0,012$).

Conclusões: Houve frequência elevada de hiperparatireoidismo em portadoras de FM quanto à população geral. Hiperparatireoidismo normocalcêmico também foi mais frequente em pacientes com FM. Estudos longitudinais e com maior número de pacientes são necessários para avaliar se trata-se apenas de uma associação ao acaso, se as elevações séricas do PTH fazem parte da fisiopatologia da FM ou, ainda, se não seriam casos de FM, e sim de hiperparatireoidismo.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: juli.trindade@hotmail.com (J.M. Costa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.01.003>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

High frequency of asymptomatic hyperparathyroidism in patients with fibromyalgia: random association or misdiagnosis?

A B S T R A C T

Keywords:

Fibromyalgia

Hyperparathyroidism

Musculoskeletal pain

Hypercalcemia

Fibromyalgia (FM) and hyperparathyroidism may present similar symptoms (musculoskeletal pain, cognitive disorders, insomnia, depression and anxiety), causing diagnostic confusion.

Objectives: To determine the frequency of asymptomatic hyperparathyroidism in a sample of patients with FM and to evaluate the association of laboratory abnormalities to clinical symptoms.

Methods: Cross-sectional study with 100 women with FM and 57 healthy women (control group). Parathyroid hormone (PTH), calcium and albumin levels were accessed, as well as symptoms in the FM group.

Results: In FM group, mean serum calcium (9.6 ± 0.98 mg/dL) and PTH (57.06 ± 68.98 pg/mL) values were considered normal, although PTH levels had been significantly higher than in the control group (37.12 ± 19.02 pg/mL; $p = 0.001$). Hypercalcemic hyperparathyroidism was diagnosed in 6% of patients with FM, and 17% of these women exhibited only high levels of PTH, featuring a normocalcemic hyperparathyroidism, with higher frequencies than those expected for their age. There was no significant association between hyperparathyroidism and FM symptoms, except for epigastric pain, which was more frequent in the group of patients concomitantly with both diseases ($p = 0.012$).

Conclusions: A high frequency of hyperparathyroidism was noted in women with FM versus the general population. Normocalcemic hyperparathyroidism was also more frequent in patients with FM. Longitudinal studies with greater number of patients are needed to assess whether this is an association by chance only, if the increased serum levels of PTH are part of FM pathophysiology, or even if these would not be cases of FM, but of hyperparathyroidism.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O hiperparatireoidismo primário (HPP), doença causada por paratireoides hiperativas e consequente hipercalcemia, é associado, em 85%-90% dos casos, à presença de adenomas glandulares solitários, ocorre, mais comumente, em indivíduos acima de 50 anos e em mulheres na pós-menopausa, com prevalência de 0,78% na população geral. Embora a apresentação clínica seja variável, a forma hipercalcemia assintomática é a mais comum (50%-80%).^{1,2}

A fibromialgia (FM) é um dos distúrbios reumatológicos mais frequentes, afeta de 2% a 8% da população, a depender dos critérios diagnósticos usados para a classificação.³ Atinge, especialmente, mulheres jovens (30-55 anos),⁴ mas com o uso dos novos critérios de classificação,⁵ a prevalência em homens têm aumentado.⁶ Sua característica principal é a dor musculoesquelética difusa e crônica, associada a sintomas como fadiga, distúrbios do sono, rigidez matinal, parestesias difusas, sensação subjetiva de edema, distúrbios cognitivos, depressão e ansiedade.⁷ A causa da FM é desconhecida, mas seu desenvolvimento está associado a um distúrbio de regulação do sistema nervoso central à dor. Até o momento, não foram identificadas alterações laboratoriais significativas em pacientes portadores de FM.⁸

Fadiga, artralgias, mialgias, distúrbios do sono, depressão, ansiedade e alterações de memória, sintomas comuns em FM, fazem parte do quadro de sintomas inespecíficos em pacientes

portadores de HPP. Entende-se por HPP assintomático os casos nos quais existe alteração laboratorial, com elevação do paratormônio (PTH) e cálcio sérico, sem a presença das manifestações clássicas do HPP, como hipercalcemia grave, osteíte fibrosa cística e doença renal avançada.² A partir da década de 70, com a aquisição de novos conhecimentos e com a melhoria das técnicas para as medidas do cálcio e do PTH, observou-se que o HPP é um distúrbio comum e, habitualmente, não apresenta sintomas graves ou específicos.² Em uma série de 124 casos de HPP avaliados em Recife (Brasil), 47% não apresentaram sintomas relacionados à doença, enquanto 25% tinham osteíte fibrosa cística, 25% tinham litíase renal sem envolvimento ósseo e 2% apresentaram-se com síndrome neuropsiquiátrica típica.⁹ Outro estudo que envolveu 4.207 pacientes com mais de 18 anos, atendidos em centros de endocrinologia públicos e privados de Recife (Brasil), encontrou uma prevalência de 0,78% (IC95% 0,52-1,04) de HPP, dos quais 81,8% eram assintomáticos.¹⁰ A proporção mulheres:homens foi 7,2:1, a média de idade foi 61 ± 16 anos e 89,7% das mulheres afetadas estavam na pós-menopausa. Dentre as manifestações típicas de HPP, osteíte fibrosa esteve presente em 6,1% dos casos, nefrolitíase em 18,2% e síndrome neuropsiquiátrica aguda em 3%. A prevalência de sintomas inespecíficos foi de 51,5% para fadiga e 39,3% para fraqueza muscular.¹⁰

Um antigo estudo feito também em Recife (Brasil) determinou uma prevalência de HPP nas mulheres pós-menopáusicas de 1,3%. Desse total, 50% dos casos apresentaram-se na forma

considerada assintomática, caracterizada por sintomas inespecíficos como fadiga, artralgia, mialgia e distúrbios do sono.¹¹

Em pacientes com HPP assintomático, o cálcio sérico é elevado, mas usualmente somente 1 mg/dL acima do limite superior da normalidade. Os níveis de PTH estão, usualmente, 1,5 a duas vezes acima do limite superior da normalidade, enquanto que a calciúria de 24 horas tende a ser inalterada.¹²

De forma semelhante à FM, o hiperparatireoidismo predomina em mulheres, porém em uma faixa etária um pouco mais avançada (pós-menopausa) e aumenta sua prevalência com a idade.^{13,14} Apesar da semelhança entre sintomas de FM e hiperparatireoidismo assintomático, há poucas publicações que avaliem essa associação.

O presente estudo teve como objetivo determinar a frequência do hiperparatireoidismo assintomático em pacientes portadoras de FM, verificar a associação com parâmetros clínicos e comparar os resultados do PTH e do cálcio encontrados em mulheres saudáveis.

Metodologia

Pacientes

Foi feito um estudo transversal, descritivo, entre agosto de 2011 e janeiro de 2012, foram incluídos 100 sujeitos provenientes do Ambulatório de Fibromialgia do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Para entrar no estudo, as pacientes deveriam ser mulheres entre 20 e 55 anos e preencher os critérios de classificação e de diagnóstico para FM (Grupo FM) segundo o American College of Rheumatology (ACR), respectivamente de 1990 e 2010.^{5,15} Foram excluídas as pacientes que se recusaram a assinar o termo de consentimento e aquelas com diagnóstico prévio de neoplasias malignas, metástases ósseas, doenças granulomatosas e/ou infecciosas, insuficiência renal, hipotireoidismo, hipotireoidismo, acromegalia, além das pacientes que estavam em uso de diuréticos tiazídicos, sais de lítio ou em reposição de cálcio e vitamina D. Também foram excluídas as pacientes com mais de 55 anos para evitar viés de seleção, já que o HPP é mais frequente nessa faixa etária.

Além desse grupo, também foram coletadas amostras de 57 mulheres saudáveis, que formaram o grupo de comparação (Grupo Comp). Pareados por idade, os critérios de inclusão e exclusão desse grupo foram os mesmos do primeiro, excetuou-se o diagnóstico de FM.

Avaliação clínica e laboratorial

O protocolo de coleta de dados foi aplicado sempre pelo mesmo pesquisador, durante consulta ambulatorial, e as informações necessárias ao estudo foram adquiridas diretamente com o paciente e complementadas através da revisão de seu prontuário. No fim da consulta, foi coletado sangue para dosagem de cálcio sérico, albumina e PTH (molécula intacta). A dosagem do cálcio sérico foi obtida com um autoanalisador (Architect c Systems, Abbot, USA), cujos valores de referência adotados variam de 8,6 a 10,3 mg/dL com

limite de detecção de 0,4 mg/dL. O ensaio usado para dosagem do PTH foi o quimioluminométrico (Immulate 2000, DPC, Los Angeles, USA), com valores de referência de 12 a 69 pg/ml e sensibilidade analítica (limite de detecção inferior passível de ser distinguido de zero) de 3 pg/ml. Para a dosagem de albumina sérica usou-se o corante bromocresol, que se liga especificamente à albumina e forma um complexo corado. Os valores de referência variam de 3,2 a 5,2 g/dL, com limite de detecção de 0,3 g/dL (Architect c Systems, Abbot, USA). Na presença de hipoalbuminemia (valores < 3,2 g/dl), o cálcio sérico foi corrigido pela seguinte fórmula¹⁶:

$$\text{Cálcio corrigido (mg/dl)} = \text{Cálcio total (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumina (g/dl)}]$$

Todas as amostras coletadas foram processadas no Laboratório do HC-UFPE. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e todos os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de ter seus dados e suas amostras de sangue coletados.

Definição das variáveis

As variáveis avaliadas no estudo foram assim definidas:

Depressão: sensação subjetiva de tristeza diagnosticada por um psiquiatra ou uso de tratamento com medicações específicas.

Fadiga: cansaço fácil, letargia sem sinais clínicos que justifiquem outra doença específica.

Mialgia: dores musculares em qualquer parte do corpo.

Artralgia: sintomatologia dolorosa não inflamatória associada à articulação.

Labilidade emocional: sintomas depressivos, de ansiedade, preocupação, irritabilidade ou nervosismo.

Cefaleia: qualquer dor que ocorra em uma ou mais áreas do crânio.

Sono não reparador: sensação de cansaço após acordar.

Alteração na memória: situações de esquecimento, dificuldade de concentração em suas atividades.

Hiperparatireoidismo: hipercalcemia (cálcio > 10,3 mg/dl) e valores de PTH elevados (PTH > 69 pg/ml).

Hiperparatireoidismo normocalcêmico: PTH elevado (PTH > 69 pg/ml) com níveis normais de cálcio sérico

Análise estatística

Todos os testes foram aplicados com intervalo de confiança de 95%. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Foi usado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para variáveis quantitativas. Para verificar a existência de associação foi usado o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e para comparação com dois grupos: teste t de Student (distribuição normal) e de Mann-Whitney (não normal). O software estatístico usado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 17.

Tabela 1 – Distribuição das médias de idade, cálcio e paratormônio (PTH) nos grupos fibromialgia (FM) e comparação (COMP)

Variáveis	Grupos		p-valor
	FM Média ± DP	Comp Média ± DP	
Idade (anos)	42,4 ± 8,42	41,3 ± 9,4	0,443 ^a
Cálcio (mg/dL)	9,6 ± 1,0	9,5 ± 0,3	0,612 ^b
PTH (pg/mL)	57,1 ± 69,0	37,1 ± 19,0	0,001 ^b

FM, fibromialgia; Comp, grupo comparação; DP, desvio-padrão; PTH, paratormônio.
^a Teste t de Student.
^b Teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Frequência de hiperparatireoidismo (HP) hipercalcêmico e normocalcêmico nos grupos com fibromialgia (FM) e grupo de comparação (COMP)

	Grupo		p-valor ^a
	FM (n = 100) n (%)	Comp (n = 57) n (%)	
HP hipercalcêmico	6 (6,0)	0 (0,0)	0,087
HP normocalcêmico	17 (17,0)	3 (5,2)	0,045

HP, hiperparatireoidismo; FM, fibromialgia; Comp, grupo comparação.
^a Teste exato de Fisher.

Tabela 3 – Frequência dos sintomas clínicos dos pacientes no grupo de pacientes com fibromialgia (FM) com e sem hiperparatireoidismo (HP)

Variáveis	Grupo FM		p-valor ^a
	Com HP n (%)	Sem HP n (%)	
Artralgia	6 (100)	85 (90,4)	1,000
Mialgia	6 (100)	86 (91,5)	1,000
Cefaleia	6 (100)	80 (85,1)	0,591
Depressão	2 (33,3)	35 (37,2)	1,000
Fadiga	5 (83,3)	82 (87,2)	0,576
Sono não reparador	6 (100)	84 (89,4)	1,000
Alteração de memória	5 (83,3)	66 (70,2)	0,669
Náuseas/vômitos	3 (50)	44 (46,8)	1,000
Epigastria	6 (100)	43 (45,5)	0,012
Constipação	0 (0)	16 (17)	0,586
Dor ATM	1 (16,7)	21 (22,3)	1,000
Alterações urinárias	0 (0)	16 (17)	0,586

FM, fibromialgia; HP, hiperparatireoidismo; ATM, articulação têmporo-mandibular.
^a Teste exato de Fisher.

Resultados

Dentre as 157 mulheres que tiveram seus dados coletados, 100 tinham diagnóstico de fibromialgia e 57 eram saudáveis. A média (\pm desvio-padrão) de idade nas pacientes com FM foi 42,4 (\pm 8,42) anos. Conforme pode ser observado na [tabela 1](#), os valores médios de cálcio e PTH nas pacientes com FM estavam dentro dos limites da normalidade, entretanto, o nível de PTH no grupo FM foi significativamente maior do que no grupo de comparação ($p = 0,001$).

De acordo com os critérios para definição de hiperparatireoidismo hipercalcêmico, foi possível diagnosticar a doença em seis pacientes (6% de frequência) com FM. Nenhuma mulher do grupo Comp teve o diagnóstico de HPP; porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,087$). No entanto, a frequência de hiperparatireoidismo normocalcêmico em pacientes com FM foi de 17% no grupo FM, contra 5,2% no grupo Comp, com significância estatística ($p = 0,045$) ([tabela 2](#)).

A prevalência da maior parte dos sintomas comuns às duas doenças foi semelhante em mulheres portadoras de FM com e sem hiperparatireoidismo ([tabela 3](#)). Com exceção de epigastria ($p = 0,012$), nenhum outro sintoma associou-se significativamente à presença de hiperparatireoidismo.

Discussão

Em nosso estudo observamos uma frequência maior de hiperparatireoidismo assintomático normo e hipercalcêmico (embora esse último sem diferença estatística) no grupo de

pacientes com fibromialgia, quando comparado com mulheres saudáveis. A frequência de 6% de hiperparatireoidismo encontrada em nossa amostra de pacientes com FM também é maior do que a esperada para essa população, de mesma faixa etária, assim como em população mais velha. Na população geral, a prevalência de hiperparatireoidismo para todas as idades é 0,3%-0,5%.^{17,18} Um estudo feito em nosso meio (cidade de Recife) demonstrou uma prevalência de 0,78%, dos quais a grande maioria (81,8%) era de mulheres na pós-menopausa.¹⁰ Ainda que não tenhamos feito um estudo de prevalência com grande número de pacientes, nossos dados indicam frequência mais alta de hiperparatireoidismo em pacientes com FM.

Outro fenótipo de hiperparatireoidismo consiste no quadro de pacientes com cálcio sérico normal e elevação de PTH, na ausência de outra causa reconhecida para elevação desse hormônio, o hiperparatireoidismo normocalcêmico. Tem sido proposto que essa entidade seria a primeira fase de uma doença bifásica, que, mais tarde, se tornará hiperparatireoidismo.¹⁹ Há poucos estudos de base populacional e a prevalência de hiperparatireoidismo normocalcêmico não é bem estabelecida, embora possa estar entre 0,4% e 3,1%. O hiperparatireoidismo normocalcêmico deve ser considerado parte do espectro diagnóstico do hiperparatireoidismo e os pacientes devem ser seguidos com medidas laboratoriais periódicas com a finalidade de detectar precocemente a hipercalcemia.¹⁹ Em nossa amostra, a frequência de hiperparatireoidismo normocalcêmico foi ainda mais elevada (17%) do que a de hiperparatireoidismo hipercalcêmico (6%) e houve diferença estatística em relação à presença dessa condição quando da comparação com mulheres saudáveis. No entanto, seria necessária dosagem sérica de vitamina D para avaliar o seu efeito sobre os níveis de cálcio, o que não foi possível para este estudo e é sua principal limitação.

Atualmente, a hipercalcemia assintomática é considerada a forma mais comum de apresentação do HPP.²⁰ No entanto, alguns estudos têm demonstrado que, de fato, esses pacientes apresentam sintomas, mas, devido ao seu caráter insidioso e não específico, não são inicialmente atribuídos

especificamente ao HPP.^{12,21} Em uma amostra de 229 pacientes com HPP e indicação cirúrgica, atendidos durante 15 meses, os sintomas mais frequentes foram fadiga, astenia, dor articular, dificuldade de concentração e memória, sintomas depressivos e ansiedade.²² Diante desse contexto, a apresentação clínica do HPP se torna semelhante ao quadro apresentado por pacientes com FM,²³ é necessária a avaliação laboratorial para distinguir as duas entidades clínicas.

Embora esses sintomas inespecíficos sejam bastante frequentes em pacientes com hiperparatireoidismo, a sua etiologia e correlação com anormalidades laboratoriais específicas ainda são desconhecidas. Apesar de haver uma melhoria dos sintomas após a paratireoidectomia,²⁴ não se sabe se são mediados pela hipercalcemia, pela elevação do PTH ou, ainda, por algum outro mecanismo desconhecido.²² A correlação entre a normalização das alterações laboratoriais e a resolução de grande número de sintomas após a paratireoidectomia sugere que os sintomas associados ao hiperparatireoidismo são mediados por anormalidades bioquímicas laboratoriais.²² Bargren *et al.* avaliaram se a gravidade dos sintomas estaria relacionada aos níveis séricos de cálcio ou PTH. Foi observado, de forma inesperada, que a maioria dos pacientes com dor óssea ou articular, depressão, constipação e cálculos renais apresentava cálcio sérico abaixo de 11,2 mg/dL e que não havia associação dos sintomas com os níveis do PTH.²² Em nosso estudo também não foi observada relação dos níveis de PTH ou cálcio com os sintomas.

A deficiência de vitamina D pode ocorrer em pacientes com FM,²⁵ porém os resultados encontrados na literatura são conflitantes.²⁶⁻²⁸ Ainda não se sabe se baixos níveis séricos de vitamina D poderiam fazer parte da fisiopatologia da geração e manutenção da dor crônica ou se seriam consequência da menor mobilidade ou sintomas depressivos que levam à menor exposição solar ou ainda altas taxas de adiposidade que diminuem a síntese de vitamina D.²⁹ Um estudo de 2010 feito com o objetivo de avaliar os níveis séricos de vitamina D em pacientes com FM comparado com controles saudáveis observou que não havia diferença entre os dois grupos, mas os níveis de PTH foram significativamente mais elevados nas pacientes com FM ($59,9 \pm 17,6$ pg/L) do que nos controles ($48,5 \pm 17,4$ pg/L) ($p=0,014$), mas não foi avaliada a relação entre os níveis do PTH e a sintomatologia clínica.³⁰

Um interessante estudo de 2014 avaliou a presença de FM em pacientes submetidos a hemodiálise e encontrou uma frequência de 12,2%. Entre os pacientes com e sem FM não houve diferença entre parâmetros epidemiológicos ou clínicos relacionados à diálise. Não houve também qualquer diferença significativa nos parâmetros laboratoriais entre os grupos, exceto nos níveis de PTH, que foram maiores nos pacientes portadores de FM ($p=0,002$).³¹

Ferrari e Russell determinaram a prevalência de HPP em amostra de pacientes com FM, pacientes com dor difusa que não preenchiam critérios para FM e um grupo de pacientes com dor musculoesquelética localizada. Foi encontrada uma prevalência de 6% de HPP nos três grupos, resultado semelhante ao nosso e que representa um índice maior do que o visto na população geral. O resultado deste estudo aventa a possibilidade de associação de HPP e dor musculoesquelética, difusa ou localizada.³²

Vários autores citam o hiperparatireoidismo como diagnóstico diferencial das doenças musculoesqueléticas e há relatos na literatura de casos de HPP equivocadamente diagnosticados como FM.³³⁻³⁵ Além disso, dos pacientes com sintomas de FM e HPP submetidos a paratireoidectomia, 89% tiveram melhoria dos sintomas de FM, 77% e 21% diminuíram ou descontinuaram, respectivamente, as medicações usadas para esse fim.³⁴

Em nosso estudo, nenhum dos sintomas clínicos semelhantes às duas doenças, como artralrias, mialgias, sono não reparador, alterações de memória e depressão, foi diferente entre as pacientes portadoras de FM com e sem hiperparatireoidismo, exceto a epigastralgia, que foi significativamente mais frequente nos pacientes com aumento do PTH e cálcio. As manifestações gastrointestinais do hiperparatireoidismo são reconhecidas há várias décadas, podem ser até o sintoma inicial isolado.^{36,37} Dentre os sintomas mais frequentes estão a constipação (33%), epigastralgia (30%), náuseas (24%) e perda do apetite (15%), com significante redução após a paratireoidectomia.³⁸ O mecanismo fisiopatológico exato dessas alterações ainda não é totalmente compreendido, mas acredita-se que ocorra uma atonia do trato gastrointestinal como resultado de uma estimulação sustentada dos receptores do PTH, o que levaria à constipação, no cólon, e à dispepsia, no estômago.³⁹ Desse modo, talvez a dor epigástrica ou outros sintomas gastrointestinais inexplicáveis e persistentes possam ser um indicador para investigação de HPP nos pacientes com FM.

A principal limitação deste estudo foi a ausência dos resultados das dosagens de vitamina D em nossa população. Em HPP, a causa mais provável para concentrações anormalmente baixas de vitamina D é o aumento do clearance metabólico induzido por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e, possivelmente, pelo PTH, visto que a medida de $25(\text{OH})\text{D}$ retorna ao normal após a paratireoidectomia.¹⁹ Entretanto, a avaliação de vitamina D também não foi feita em nosso grupo de comparação, apesar de termos encontrado diferença significativa na frequência de hiperparatireoidismo normocalcêmico entre os grupos.

Nosso estudo se propôs a ser uma avaliação preliminar sobre a associação de hiperparatireoidismo e FM. De acordo com nossos resultados e com os poucos existentes na literatura, essa associação parece existir. Porém, estudos longitudinais, com maior número de pacientes e controles e avaliação dos níveis séricos de vitamina D, são necessários para confirmar se trata-se apenas de uma associação ao acaso, se as elevações séricas do PTH fazem parte da fisiopatologia da FM ou, ainda, se não seriam casos de FM, e sim de HPP assintomático.

O hiperparatireoidismo, apesar de ter sintomas similares aos de FM, tem evolução e prognóstico diferentes, pode evoluir com maior morbidade e importantes complicações clínicas, que podem ser evitadas com o diagnóstico precoce. Embora a maioria dos pacientes com hiperparatireoidismo assintomático apresente doença estável, cerca de 25% demonstram evidência de evolução da patologia durante o acompanhamento, isso indicando que é importante monitorar os pacientes não submetidos a paratireoidectomia.²⁴

Assim, com base nos resultados encontrados, a solicitação de avaliação laboratorial do cálcio sérico e PTH pode ser sugerida na avaliação dos pacientes com FM e, em caso

de alteração, deve-se continuar a investigação para HPP. No entanto, estudos futuros de maior poder estatístico poderão confirmar a associação das duas doenças e fornecer melhores subsídios para avaliação rotineira das glândulas paratireoides nos pacientes com FM.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism—a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(6):406–24.
- Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3580–94.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547–55.
- Senna ER, de Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594–7.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–10.
- Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):786–92.
- Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein JM, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):56–66.
- Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):421–35.
- Bandeira F, Griz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E. From mild to severe primary hyperparathyroidism: The Brazilian experience. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):657–63.
- Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its non-classical manifestations in the City of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2013;6:69–74.
- Bandeira F, Griz L, Caldas G, Macedo G, Bandeira C. Characteristics of primary hyperparathyroidism in one institution in Northeast Brazil. *Bone.* 1998;23 suppl. S380.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350(17):1746–51.
- Lundgren E, Hagstrom EG, Lundin J, Winnerback K, Roos J, Ljunghall S, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg.* 2002;26(8):931–6.
- Miller BS, Dimick J, Wainess R, Burney RE. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2008;32(5):795–9.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–72.
- Cordeiro L, Saraiva W, Marinho C. Hipercalcemias não paratiroideas. In: Bandeira F, Graf H, Griz L, Farias M, Lazaretti-Castro M, editors. *Endocrinologia e diabetes.* 2nd ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009. p. 401–9.
- Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N18–23.
- Melton LJ 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N12–7.
- Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570–9.
- Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas.* 2011;70(3):246–55.
- Bilezikian JPRM, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:647–56.
- Bargren AE, Repplinger D, Chen H, Sippel RS. Can biochemical abnormalities predict symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg.* 2011;213(3):410–4.
- Helfenstein M, Feldman D. Síndrome da fibromialgia: características clínicas e associações com outras doenças funcionais. *Rev Bras Reumatol.* 2002;42(1):08–14.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249–55.
- Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hypponen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):817–22.
- Okumus M, Koybasi M, Tuncay F, Ceceli E, Ayhan F, Yorgancioglu R, et al. Fibromyalgia syndrome: is it related to vitamin D deficiency in premenopausal female patients? *Pain Manage Nurs.* 2013;14(4):e156–63.
- Mateos F, Valero C, Olmos JM, Casanueva B, Castillo J, Martinez J, et al. Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporos Int.* 2014;25(2):525–33.
- de Rezende Pena C, Grillo LP, das Chagas Medeiros MM. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol: Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2010;16(8):365–9.
- Daniel D, Pirotta MV. Fibromyalgia – should we be testing and treating for vitamin D deficiency? *Aust Fam Physician.* 2011;40(9):712–6.
- Ulusoy H, Sarica N, Arslan S, Ozyurt H, Cetin I, Birgul Ozer E, et al. Serum vitamin D status and bone mineral density in fibromyalgia. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111(11):604–9.
- Samimaghani H, Haghighi A, Tayebi M, Jenabi A, Arabi M, Kianmehr N. Prevalence of fibromyalgia in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8(3):236–9.

32. Ferrari R, Russell AS. Prevalence of primary hyperparathyroidism in a referred sample of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1279-83.
33. Borgia AR, Cavallasca JA, Costa CA, Musuruana JL. Hyperparathyroidism, a forgotten cause of musculoskeletal pain. *Reumatol Clín*. 2012;8(5):299-301.
34. Adkisson CD, Yip L, Armstrong MJ, Stang MT, Carty SE, McCoy KL. Fibromyalgia symptoms and medication requirements respond to parathyroidectomy. *Surgery*. 2014;156(6):1614-20, discussion 20-1.
35. Shinjo SK, Pereira RMR, Borssatto AGF, Kochen JAL. Manifestações musculoesqueléticas no hiperparatireoidismo primário *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(6):703-11.
36. St Goar WT. Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism: a review of 45 cases. *Ann Intern Med*. 1957;46(1):102-18.
37. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol*. 2011;17(36):4063-6.
38. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg*. 1995;222(3):402-12, discussion 12-4.
39. Gardner EC Jr, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J*. 1981;74(2):197-9.